

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 4101-2, 29.01.09
Одобрено: 28/09/2008

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

TERCEF® ТЕРЦЕФ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tercef® 1 g и 2 g прах за инжекционен разтвор
Терцеф 1 и 2 g прах за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в един флакон:
Ceftriaxone sodium екв. 1 g Ceftriaxone
Ceftriaxone sodium екв. 2 g Ceftriaxone

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор
Описание – почти бял или жълтеникав прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Tercef® се прилага за лечение на тежки инфекции, причинени от чувствителни на Ceftriaxone микроорганизми като:

- Инфекции на дихателните пътища - хроничен бронхит, бронхопневмония, белодробен абсцес, инфектирани бронхиектазии, постоперативни белодробни инфекции и др.;
- бактериален ендокардит;
- уши-нос-гърло инфекции;
- менингит;
- интраабдоминални инфекции - перитонит, инфекции на жлъчните пътища и гастроинтестиналния тракт - салмонелози, шигелози;
- инфекции на бъбреците и пикочните пътища (когато аминогликозидите са неподходящи);
- генитални - мек шанкър (венерична язва), гонорея, сифилис (първичен, вторичен, латентен);
- септицемия;
- Лаймска болест;
- инфекции на кожата и кожните структури, костите, ставите, меките тъкани, инфектирани рани;
- инфекции при болни с имунен дефицит.
- периперативна профилактика в хирургията.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Продуктът се прилага по лекарско предписание!

Tercef® се прилага дълбоко интрамускулно или интравенозно като директна инжекция или в инфузия.



Възрастни и деца над 12 години

Обичайната доза е 1-2 g еднократно дневно, а при инфекции, причинени от умерено-чувствителни микроорганизми дозата може да бъде повишена на 4g еднократно дневно¹ приложена интравенозно.

Новородени (0-14 дни)

20-50 mg/kg интравенозно веднъж дневно (на 24-часови интервали).

При тежки инфекции не трябва да се надвишава дневна доза от 50 mg/kg.

Деца (15 дни – 12 години) с телесно тегло <50 kg

20-80 mg/kg веднъж дневно интравенозно.

При тежки инфекции дневната доза не трябва да надвишава 80 mg/kg, с изключение при лечение на менингит.

Деца с тегло 50 kg и повече получават обичайната доза за възрастни веднъж дневно.

Специални препоръки

Менингит

Лечението започва с 100 mg/kg веднъж дневно – не се превишава дозата от 4 g дневно. След определяне чувствителността на причинителя дозата може да се намалява съответно.

При новородени (0 до 14 дни) дозата не трябва да надвишава 50 mg/kg/24 часа.

Пациенти с увредена бъбречна функция

При болни с увредена бъбречна или чернодробна функции не е необходимо коригиране на дозата. Само в случаи с напреднала бъбречна недостатъчност, креатининов клирънс <10 ml/min, дозата не трябва да надвишава 2 g дневно. В случаи на едновременно наличие на тежки бъбречни и чернодробни функционални увреждания е необходимо контролиране на плазмената концентрация на Ceftriaxone през определени интервали.

При пациенти на диализа не е необходимо допълнителна доза след диализирането. При такива пациенти е необходимо проследяване на плазмените концентрации на антибиотика и корекция на дозата.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението с Ceftriaxone зависи от протичането на заболяването и трае обикновено от 4 до 14 дни, като трябва да продължи най-малко 2-3 дни след изчезване на клиничните симптоми или след отрицателно микробиологично изследване. При третиране на инфекции, причинени от *Streptococcus pyogenes* терапията трябва да продължи най-малко 10 дни. Усложнени инфекции изискват по-продължителна терапия.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към други цефалоспоринови или към някое от помощните вещества на продукта.
- Установена свръхчувствителност към β -лактамни антибиотици.



- Новородени с хипербилирубинемия и недоносени. *In vitro* изследвания показват, че Ceftriaxone може да измести билирубина от свързането му със серумните протеини и да се развие билирубинова енцефалопатия.
- Ceftriaxone е противопоказан при новородени (до 28 дневна възраст), на които им предстои лечение с интравенозно приложение на калциеви продукти, поради риск от преципитация на цефтриаксон-калциева сол.
- Интрамускулното приложение на Ceftriaxone е противопоказно:
 - при деца под 2 годишна възраст.
 - по време на бременност и лактация.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Ceftriaxone може да преципитира в жлъчния мехур и бъбреците и да стане видим като сянка при изследване с ултразвук. Това може да се случи при пациенти във всички възрасти, но е по-вероятно при новородени и малки деца, на които обикновено се прилага висока доза от продукта на базата на телесното тегло. При деца дози над 80 mg/kg трябва да се избягват – с изключение на лечението на менингит – поради повишен риск от жлъчни преципитати. Няма ясно доказателство за образувани жлъчни камъни или остър холецистит, развиващи се при деца, лекувани с Ceftriaxone. Препоръчва се преципитатите в жлъчния мехур да се третират консервативно.

Рядко са докладвани тежки нежелани реакции при недоносени или нормално доносени новородени (на възраст под 1 месец). Тези реакции са довели до смърт в някои случаи. Децата са били лекувани с интравенозно прилаган Ceftriaxone и калций. Някои са получавали Ceftriaxone и калций по различно време и в различни вени. Преципитации от цефтриаксон – калциеви соли са наблюдавани в белите дробове и бъбреците на тези деца след смъртта им. Високият риск от преципитации се дължи на малкия кръвен обем при новородените. Освен това, полуживотът на продукта при тях е по-дълъг отколкото при възрастните.

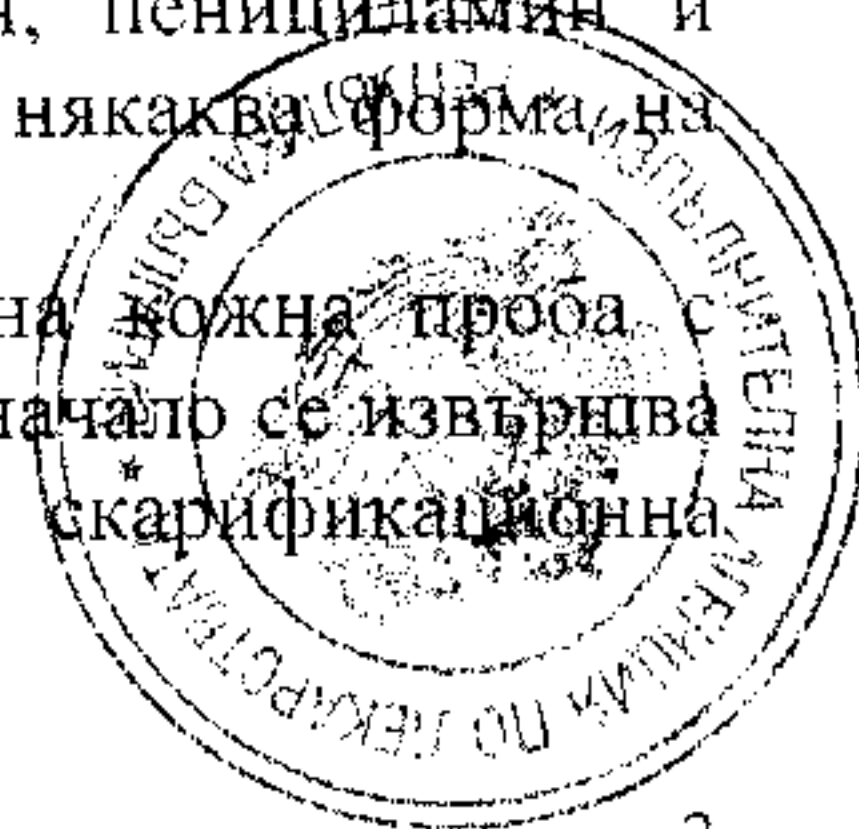
В наличните научни данни няма съобщения за интравенозни преципитации при друг тип пациенти, различни от новородени, които са били третирани с интравенозно приложение на Ceftriaxone и калций съдържащи разтвори или други калций съдържащи продукти. При пациенти от всяка възраст Ceftriaxone не бива да се смесва или прилага едновременно с калций съдържащи разтвори, дори когато се прилагат през отделни инфузионни линии.

Tercef[®] се прилага при доказана чувствителност на патогенните микроорганизми, определена чрез дифузионен тест или чрез разреждане, използвайки стандартни хранителни среди.

Преди всеки нов курс на лечение с Tercef[®], пациентът трябва внимателно да бъде разпитан, за да се установят предишни реакции на свръхчувствителност към цефалоспорини, пеницилини или други лекарства.

Препоръчва се повишено внимание и медицинско наблюдение след първата инжекция при пациенти, свръхчувствителни към пеницилин, пенициламин и гризеофулфин (кръстосана алергия), както и при пациенти с някаква форма на алергия, особено IgE-обусловена.

При липса на алергична анамнеза се прави скарификационна кожна проба с разтвор от продукта. При анамнестични данни за алергия като начало се извършва епикутанна проба и ако тя е отрицателна се пристъпва към скарификационна проба. Пробите се отчитат след 30 минути.



В случай на развитие на тежка остра реакция на свръхчувствителност е необходимо прилагане на 0,5 –1 mg адреналин подкожно, венозна инфузия на кортикостероиди, антихистаминов продукт (парентерално), новфилин и селективни бета-адреномиметици при бронхоспазъм, кислород, обдишване и ако е необходимо, интубация.

При пациенти с бъбречна недостатъчност не се изисква промяна в обичайната доза (виж т. 4.2). Препоръчва се периодичен контрол на серумните концентрации на продукта и при наличие на доказателство за акумулиране дозата трябва да се намали съответно.

При пациенти с нарушена чернодробна функция не е необходимо намаляване на дозата, но при наличие на съпътстващо бъбречно заболяване тя не трябва да надвишава 2 g, освен при стриктен контрол на серумните концентрации.

Тъй като може да се наблюдава удължаване на протромбиновото време е необходимо контролирането му, особено при пациенти с увредена продукция и ниски депа на витамин К при хронични чернодробни заболявания и недохранване. При необходимост може да се прилага витамин К (10 mg седмично).

Tercef[®] трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с гастроинтестинални заболявания в анамнезата, особено колит.

Както всички антибактериални средства, така и Tercef[®] може да промени нормалната чревна флора и да се развие псевдомембранозен колит. Затова е необходимо повишено внимание при пациенти с появила се диария след приложението му.

При диагноза псевдомембранозен колит трябва да се предприемат необходимите терапевтични мерки. Леките случаи се овладяват само с прекъсване на лечението, а средните и по-тежките - с прилагане на повече течности, електролити, протеини и перорални антибактериални продукти срещу *Clostridium difficile*.

Лечението с Tercef[®] трябва да се прекъсне при пациенти развиващи симптоми на жлъчно заболяване (иктер и жлъчна колика).

При пациенти с гранулоцитопения, Tercef[®], както и другите цефалоспорини от трето поколение, следва да се назначава в комбинация с аминогликозидни антибиотици.

Продължителната употреба на Tercef[®] може да доведе до свръхрастеж на *Candida* sp., *Enterococcus* sp., резистентни щамове *Staphylococcus aureus* и др. При наличие на вторична инфекция по време на терапията трябва да се предприемат подходящи мерки.

Поради високата степен на свързване с плазмените протеини, Tercef[®] трябва да се прилага с повишено внимание при новородени с хипербилирубинемия и при болни, приемащи продължително време верапамил.

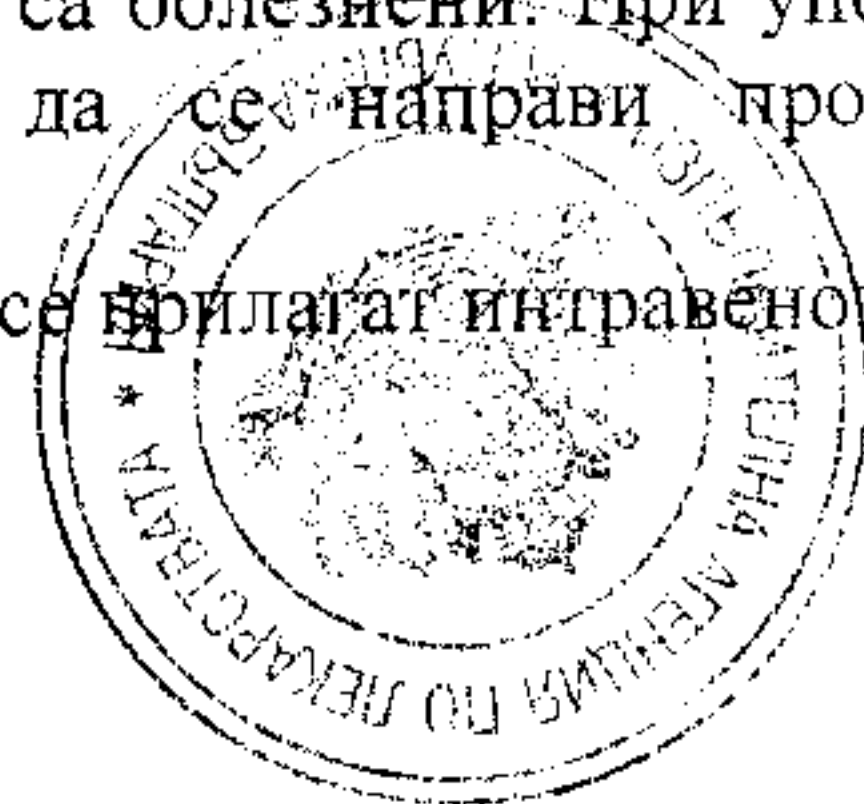
При продължително приложение на Tercef[®] кръвната картина трябва да се контролира периодично.

Не се препоръчва Tercef[®] да се прилага за профилактика в неврохирургията.

Да се вземе под внимание количественото съдържание на натрий в продукта (~70 mg/g) при пациенти, спазващи диета с ограничаване на натрия.

Интрамускулните инжекции на Tercef[®] без лидокаин са болезнени. При употреба на разтворител лидокаин, задължително трябва да се направи проба за свръхчувствителност към него.

Недопустимо е лидокаиновите разтвори на Tercef[®] да се прилагат интравенозно!



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Tercef® не повлиява или повлиява в минимална степен способността за шофиране и работа с машини. Все пак трябва да се вземе под внимание възможността за поява на някои нежелани реакции, като хипотония и световъртеж.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Рядко са докладвани тежки нежелани реакции при недоносени или нормално доносени новородени (на възраст под 1 месец). Тези реакции са довели до смърт в някои случаи. Децата са били лекувани с интравенозно прилаган Ceftriaxone и калций. Някои са получавали Ceftriaxone и калций по различно време и през различни инфузионни линии. Преципитации от цефтриаксон–калциеви соли са наблюдавани в белите дробове и бъбреците на тези деца след смъртта им. Високият риск от преципитации се дължи на малкия кръвен обем при новородените. Освен това, полуживотът на продукта при тях е по-дълъг отколкото при възрастните.

Най-често съобщаваните нежелани събития при лечение с Ceftriaxone са диария, гадене и повръщане. Други съобщени нежелани събития включват реакции на свръхчувствителност, като кожни алергични реакции и анафилактични реакции, вторични инфекции с дрожди, гъбички или резистентни микроорганизми, както и промени в кръвната картина.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани в зависимост от честотата на тяхната проява по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), много редки ($\geq 1/10\ 000$), включително изолирани случаи.

Инфекции и инфестации

Редки

Генитални микози.

Суперинфекции с нечувствителни микроорганизми.

Нарушения на кръвоносната и лимфна система

Редки

Еозинофилия, левкопения, гранулоцитопения.

Много редки, вкл отделни съобщения

Агранулоцитоза ($< 500/\text{mm}^3$), предимно след 10 дни лечение и след обща доза от 20 g Ceftriaxone и повече, нарушения на коагулацията, тромбоцитопения, леко удължено протромбиново време, анемия (вкл. хемолитична анемия).

Нарушения на имунната система

Чести

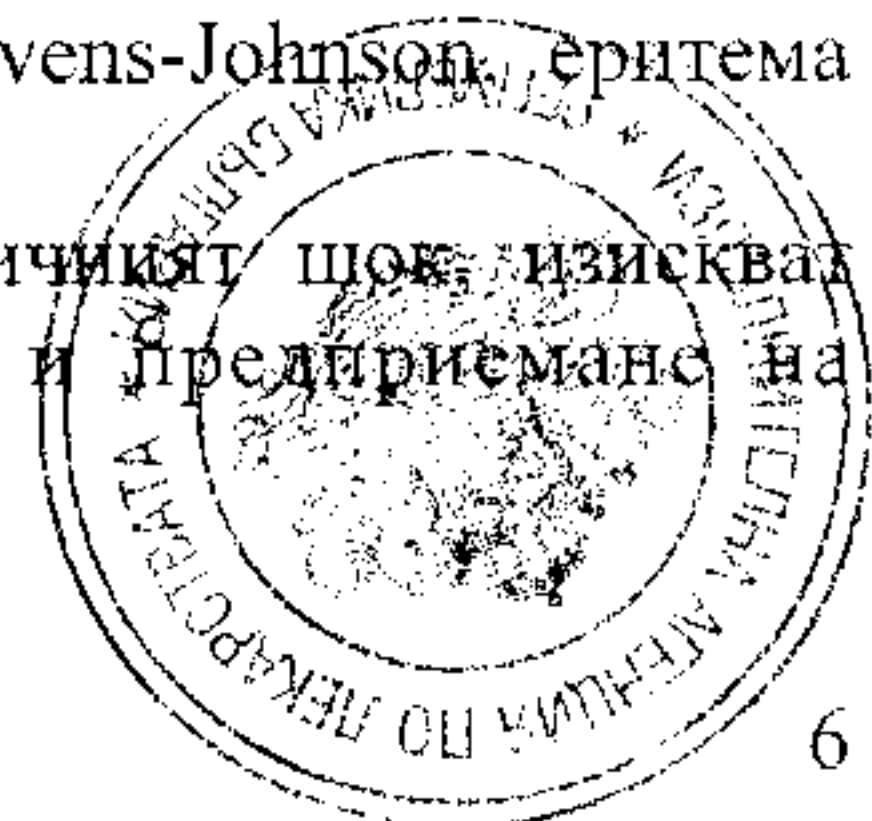
Кожни алергични реакции (дерматит, уртикария, екзантем), пруритус, оток на кожата и ставите.

Редки

Тежки остри реакции на свръхчувствителност, до алергичен шок.

Синдром на Lyell/токсична епидермолиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе.

Тежките остри реакции на свръхчувствителност и алергичният шок изискват незабавно прекратяване на приложението на Ceftriaxone и предприемане на всички необходими реанимационни мерки.



Нарушения на нервната система

Нечести

Главоболие, замайване, световъртеж.

Стомачно-чревни нарушения

Нечести

Стоматит, глосит, анорексия, гадене, повръщане, коремна болка, редки фекалии или диария. Тези нежелани реакции обикновено са леки и често отзвучават по време на лечението или след преустановяването му.

Много редки, вкл. отделни съобщения

Псевдомембранозен колит (предимно причинен от *Cl. difficile*).

Хепато-билиарни нарушения

Много чести

Симптоматична преципитация на калциеви соли на Ceftriaxone в жлъчния мехур при деца/обратима холелитиаза при деца. Това нарушение е рядко срещано при възрастни (виж по-долу)

Чести

Повишени чернодробни ензими в серума (ASAT, ALAT алкална фосфатаза).

Редки

Панкреатит (възможно причинен от обструкция на жлъчните пътища), повишаване на чернодробните ензими.

Симптоматична преципитация на калциеви соли на Ceftriaxone в жлъчния мехур при възрастни, която изчезва след прекъсване или прекратяване на терапията с Ceftriaxone. Това се наблюдава предимно при пациенти, лекувани с по-високи дози от препоръчваната стандартна доза. В редки случаи преципитацията е придружена с клинични симптоми като болка. В тези случаи се препоръчва симптоматично лечение. Може да се помисли също и за преустановяване на лечението с Ceftriaxone.

Нарушения на бъбреците и никочните пътища

Нечести

Олигурия, повишение на серумния креатинин.

Редки

Преципитация в бъбреците, предимно при деца над 3 години, които са лекувани с високи дневни дози (80 mg/kg дневно и повече) или при обща доза надхвърляща 10 g Ceftriaxone, както и при пациенти с други рискови фактори, като дехидратация или обездвижване. Преципитацията в бъбреците е обратима след преустановяване на лечението с Ceftriaxone.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложението

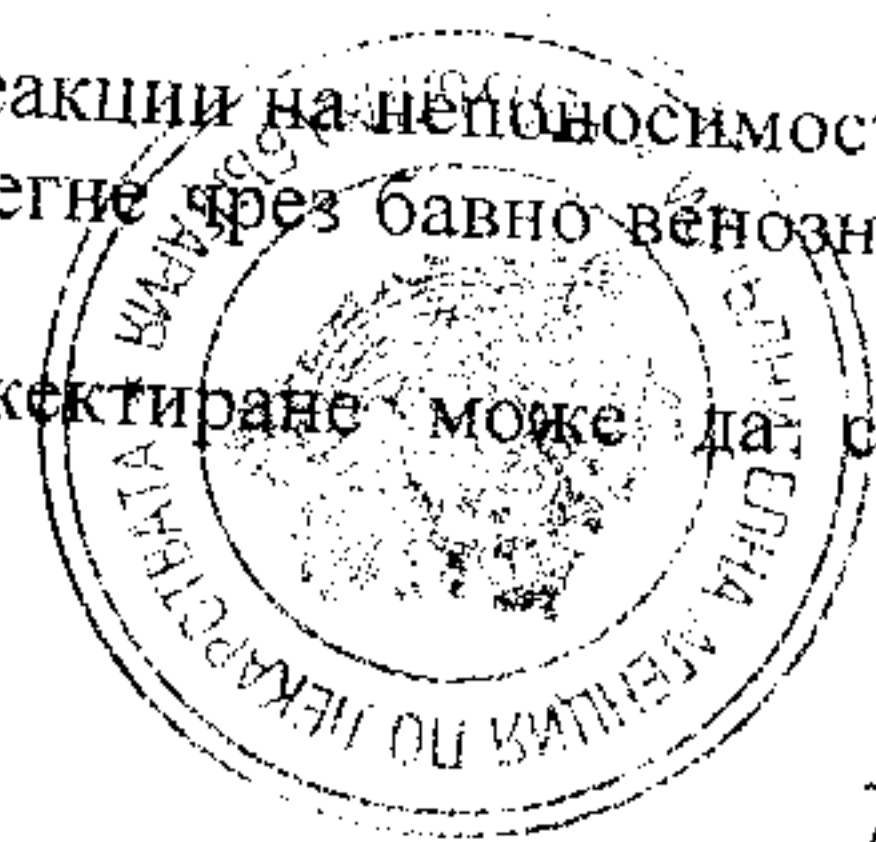
Чести

Флебит след интравенозно инжектиране. Появата му може да се сведе до минимум чрез бавно инжектиране в продължение на най-малко 2-4 минути.

Болка на мястото на приложение.

При бързо венозно приложение, може да се наблюдават реакции на непоносимост, като усещане за затопляне и гадене. Това може да се избегне чрез бавно венозно инжектиране (за 2-4 минути).

Болка и уплътняване на тъканите в мястото на инжектиране може да се наблюдават след интрамускулно приложение.



4.9. Предозиране

Няма съобщения за предозиране на Tercef®.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код J01D A13

Активното вещество в Tercef® е Ceftriaxone - трето поколение бактерициден цефалоспоринов антибиотик, характеризиращ се с дълъг биологичен полуживот, повишена устойчивост спрямо повечето бактериални бета-лактами, разширен спектър и висока активност спрямо Грам-отрицателни бактерии.

Механизмът на бактерицидно действие на Ceftriaxone, както и на другите цефалоспорици, е сходно с това на пеницилините и се базира на инхибиране на биосинтезата на клетъчната мембрана.

Антибактериалният спектър на Tercef® включва:

Обичайно чувствителни микроорганизми

Gram положителни аероби

*Staphylococcus aureus** (MSSA)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus bovis

*Streptococcus pyogenes**

*Streptococcus pneumoniae**

Gram положителни анаероби

Peptococcus niger

Peptostreptococcus spp.

Gram отрицателни аероби

*Citrobacter koseri*¹

*Escherichia coli**¹

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus parainfluenzae**

*Klebsiella pneumoniae**¹

*Klebsiella oxytoca**¹

*Moraxella catarrhalis**

*Morganella morganii*¹

*Neisseria meningitidis**

*Proteus mirabilis**¹

*Proteus vulgaris*¹

Providencia spp.¹

Salmonella spp.¹

Serratia spp.¹

Shigella spp.

Микроорганизми с възможна придобита резистентност

Gram положителни аероби

*Staphylococcus epidermidis**^S (MSSE)

Gram отрицателни аероби

*Citrobacter freundii*¹

Enterobacter spp.^{1,3}



Pseudomonas aeruginosa^{§2}

Микроорганизми с вродена резистентност

Gram положителни аероби

Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus MRSA
Staphylococcus epidermidis MRSE

Gram положителни анаероби

Clostridium difficile

Gram отрицателни аероби

Acinetobacter spp.
Achromobacter spp.
Aeromonas spp.
Alcaligenes spp.
Flavobacterium spp.
Legionella gormanii

Gram отрицателни анаероби

Bacteroides spp.

Други

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycobacterium spp.
Mycoplasma spp.
Rickettsia spp.
Ureaplasma urealyticum

* Клинична ефективност е установена за чувствителни щамове при одобрените клинични показания.

§ Микроорганизми с естествено променяща се чувствителност

¹ Някои щамове продуцират хромозомно-кодирани цефалоспориноми и ESBLs (extended spectrum beta-lactamases) като по този начин са клинично резистентни към цефалоспорините.

² При подозирана или доказана *Pseudomonas* инфекция е необходимо да се комбинира с аминогликозиди.

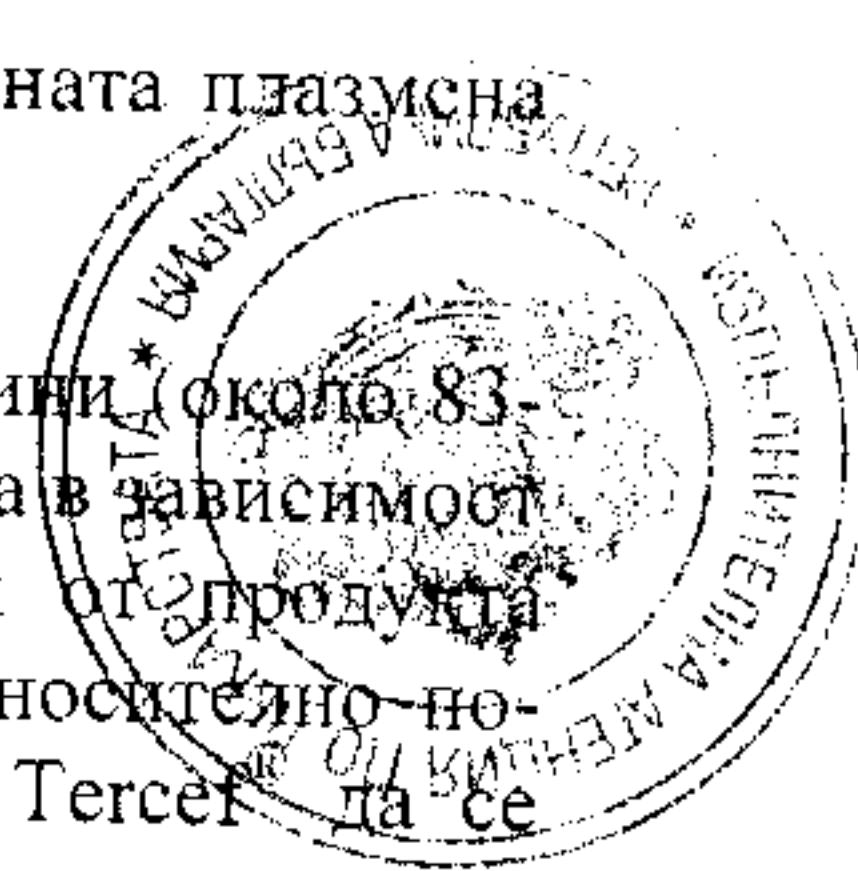
³ Клинична ефективност е установена за чувствителни щамове на *Enterobacter cloacae* и *Enterobacter aerogenes* при одобрените клинични показания.

5.2. Фармакокинетични свойства

След интрамускулно приложение на 0,500g и 1g Tercef[®] максималната плазмсена концентрация от 43-80 µg/ml се достига след около 2 часа.

Бактерицидните концентрации се задържат около 24 часа.

Поради високата степен на обратимо свързване с плазмените протеини (около 83-96 %) Ceftriaxone показва нелинейна дозо-зависима фармакокинетика в зависимост от плазмената си концентрация. При прилагане на големи дози от продукта еднократно дневно, протеиновите места се запълват и свързват относително по-малък процент от приложения Ceftriaxone. Затова се препоръчва Tercef[®] да се



прилага в голяма еднократна дневна доза, вместо разделена на по-малки количества.

Биологичният полуживот на Ceftriaxone не зависи от дозата и варира от 6 до 9 часа, но може да се удължи при пациенти с тежки бъбречни заболявания, съпроводени с чернодробни увреждания и при кърмачета.

Ceftriaxone прониква добре в телесните течности и тъкани - перитонеална, синовиална, амниотична. Терапевтични концентрации се достигат в цереброспиналната течност при възпалени менинги. Преминава през плацентата и в ниски концентрации се открива в млякото на кърмачки. Високи концентрации се достигат в жлъчката.

Около 40-65 % от приложената доза Tercef[®] се излъчва в непроменена активна форма в урината, главно чрез гломерулна филтрация, а останалите 30-60% се излъчва в жлъчката и се открива във фекалиите в непроменена активна форма и неактивен метаболит.

При пациенти с увредена бъбречна функция се увеличава излъчването чрез жлъчката и обратно, при пациенти само с увредена чернодробна функция се увеличава излъчването с урината.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на Ceftriaxone е ниска и сравнима с тази на другите цефалоспорини.

Стойностите на LD 50 са зависими от вида и пола на експерименталните животни и от начина на прилагане (табл. 1).

Табл.1 Остра токсичност (LD 50) на Ceftriaxone

Вид на животните	Пол	Начин на въвеждане	LD 50 в mg/kg т.м.
мишки	мъжки	i.v.	1840
плъхове	женски	i.v.	2150
плъхове	мъжки и женски	i.v.	2240
зайци (бели)		i.v.	240
зайци (бели)		s.c.	>5000

Ceftriaxone не е нефротоксичен, не притежава ембриотоксичен тератогенен и мутагенен потенциал.

Той е добре поносим, както локално и общо, така и след многократна доза. Изследвания върху плъхове, кучета и маймуни след многократно третиране с терапевтични и субтоксични дози (от 25 до 700 mg/kg т. м.) показват добра обща и локална поносимост, слаби и обратими промени в биохимичните и хематологични параметри. У маймуни, третирани 26 седмици с високи дози (700 mg/kg т. м.) е установена различна степен на нефропатия, но това не може да се счита за рисков фактор за хора, поради ниските плазмени концентрации на антибиотика.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Tercef[®] не съдържа помощни вещества.



6.2. Несъвместимости

Ceftriaxone е несъвместим с калций-съдържащи разтвори като Ringer и Hartman. Несъвместим е с амсакрин, ванкомицин, аминогликозиди, флуконазол, лабеталол. Поради възможна физико-химична несъвместимост, Tercef[®] не трябва да се смесва или прибавя към разтвори, съдържащи други антимикробни лекарствени вещества или инфузионни разтвори, освен посочените в "Дозировка и начин на приложение".

6.3. Срок на годност

Три (3) години от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C!

Да се съхранява в оригиналната опаковка!

Разтворите на Tercef[®] са бистри с характерен светло жълт до кехлибарен цвят в зависимост от концентрацията, което не е свързано с активността, ефективността и поносимостта им и запазват стабилността си в продължение на 24 часа при съхранение в хладилник (2-8°C).

Желателно е разтворите да се апликират веднага след приготвянето им.

6.5. Данни за опаковката

Безцветни стъклени флакони 30 ml по 1 g, по 5 флакона в картонена кутия

Безцветни стъклени флакони 30 ml по 2 g, по 5 флакона в картонена кутия

6.6. Препоръки при употреба

По лекарско предписание!

Начин на приготвяне

За интрамускулна инжекция 1g и 2g Tercef[®] се разтварят в 3,6 ml и съответно 7,2 ml 1%-ен разтвор на лидокаин (концентрация 250 mg/ml Ceftriaxone). Необходимо е да се изпита предварително чувствителността на пациента към лидокаин. Интрамускулната инжекция на разтворите с вода за инжекции е болезнена. Ако е необходимо могат да се прилагат и по-разредени разтвори. Апликацията се извършва дълбоко интраглютеално. Препоръчва се на едно място да се прилага не повече от 1g Tercef[®].

Приготвените с лидокаин разтвори на Tercef[®] за интрамускулно приложение не се прилагат интравенозно!

За директна интравенозна инжекция 1 g и 2g Tercef[®] се разтварят съответно в 9,6 ml и 19,2 ml стерилна двойно дестилирана вода (концентрация 100 mg/ml Ceftriaxone). Времето за инжектиране е 2-5 минути.

За кратка интравенозна инфузия 1g и 2g Tercef[®] се разтварят както за директна интравенозна инжекция и се разреждат до концентрации 100 mg/ml Ceftriaxone съответно в 50 ml и 100 ml разтворител. Подходящи разтворители за интравенозна инфузия са вода за инжекции, 0,9 % разтвор на натриев хлорид, 5 % разтвор на глюкоза, 10 % разтвор на глюкоза, 5 % разтвор на леулоза. Продължителността на инфузията е 15-30 минути.



7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Актавис"ЕАД
ул." Атанас Дуков"№ 29
1407 София, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ

Tercef[®] 1 g Рег. №9900248
Tercef[®] 2 g Рег. №9900247

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tercef[®] 1 g - 16.08.1999 год.
Tercef[®] 2 g - 11.08.1999 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Декември 2008 г.

